

⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 28 996 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 28 996.7
㉑ Anmeldetag: 7. 7. 97
㉒ Offenlegungstag: 14. 1. 99

㉓ Int. Cl.⁶:
C 07 D 403/12
C 07 D 403/10
C 07 D 403/14
C 07 D 405/14
A 61 K 31/41
// (C07D 403/12,
239:42,249:08)(C07D
403/14,249:08,213:24,
249:08)C07D 249/08,
249/10(C07D 409/04,
249:08,239:42)C07D
211/72

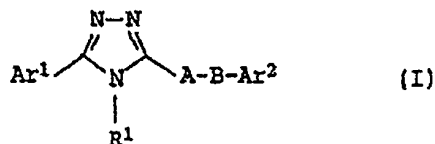
DE 197 28 996 A 1

㉔ Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

㉕ Vertreter:
Kinzebach und Kollegen, 81679 München

㉖ Erfinder:
Starck, Dorothea, Dr., 67059 Ludwigshafen, DE;
Blank, Stefan, Dr., 67065 Ludwigshafen, DE; Treiber,
Hans-Jörg, Dr., 68782 Brühl, DE; Unger, Liliane, Dr.,
67065 Ludwigshafen, DE; Neumann-Schultz,
Barbara, Dr., 68626 Ladenburg, DE; Le Bris,
Theophile-Marie, 67273 Bobenheim, DE;
Teschendorf, Hans-Jürgen, Dr., 67373 Dudenhofen,
DE; Wicke, Karsten, Dr., 67122 Altrip, DE

- ㉗ Triazolverbindungen und deren Verwendung
㉘ Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen
der folgenden Formel:



worin Ar¹, A, B und Ar² die in der Beschreibung angege-
benen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen
Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-
D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkran-
kungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden anspre-
chen.

DE 197 28 996 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Triazolverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden ansprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. Die US-A 4,338,453; 4,408,049 und 4,577,020 beschreiben Triazolverbindungen, welche anti-allergische oder anti-psychotische Aktivität besitzen. Die DE-A 44 25 144 beschreibt Triazolverbindungen, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden ansprechen.

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

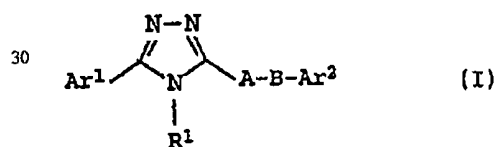
Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren.

In jüngerer Zeit wurde ein dritter Subtyp gefunden, nämlich der D₃-Rezeptor, der einige Effekte der Antipsychotika zu vermitteln scheint. (J.C. Schwartz et al., The Dopamine D₃ Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, Seiten 135-144).

D₃-Rezeptoren werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Es wird daher angenommen, daß ein selektiver D₃-Antagonist wohl die antipsychotischen Eigenschaften der D₂-Antagonisten, nicht aber ihre neurologischen Nebenwirkungen haben sollte. (P. Solokoff et al., Localization and Function of the D₃ Dopamine Receptor, Arzneim. Forsch./Drug Res. 42(1), 224 (1992); P. Solokoff et al. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D₃) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146 (1990)).

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte Triazolverbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und eine geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher die Verbindungen der allgemeinen Formel I:

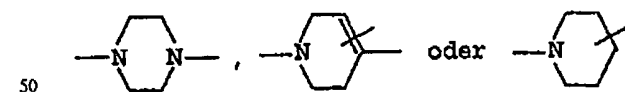


35 worin

Ar¹ für Phenyl, Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, steht, wobei Ar¹ gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR², NR²R², NO₂, SO₂R², SO₂NR²R², Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, NR²R², CN, CF₃, CHF₂, oder Halogen substituiert ist, Pyridyl und Pyrazinyl, und wobei der erwähnte heterocyclische, aromatische Ring gegebenenfalls mit einem Phenylring kondensiert sein kann;

A für geradkettiges oder verzweigtes C₄-C₁₀ Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes C₃-C₁₀-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR², CONR², COO, CO, einer Doppel- oder Dreifachbindung,

45 B für einen Rest der Formel steht:



Ar² für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht, wobei Ar² gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR², C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Halogen, CN, NO₂, SO₂R², NR²R², SO₂NR²R², einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, OC₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar² gegebenenfalls mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

60 R¹ für H, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, steht;

die Reste R², die gleich oder verschieden sein können, für H oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, stehen; sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

65 Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D₃-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D₂-Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D₂-Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen,

z. B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, etc.

Cycloalkyl steht insbesondere für C₃-C₆-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste. Wenn A keine Gruppe Z aufweist, umfaßt A 4 bis 10 Kohlenstoffatome, bevorzugt 4 bis 8 Kohlenstoffatome. Die Kette zwischen Triazolkern und Gruppe B weist dann mindestens vier Kohlenstoffatome auf. Wenn eine der genannten Gruppen Z aufweist, umfaßt A 3 bis 10 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatome.

Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben bei der Definition von A angegebenen Gruppen Z umfassen. Diese kann – ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung – in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder in Position 1 oder 2 der Gruppe A (vom Rest Ar¹ her gesehen) angeordnet sein. Besonders bevorzugt steht A für Verbindungen nach der Formel I, worin A für -Z-C₃-C₆-Alkylen, insbesondere -Z-CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂-, -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- oder für einen linearen -Z-C₇-C₁₀-Alkylenrest steht. Z kann dabei auch CH₂ bedeuten und steht vorzugsweise für CH₂, O und insbesondere S.

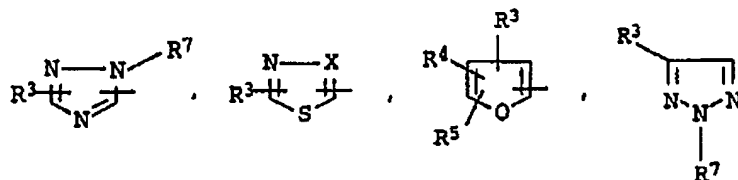
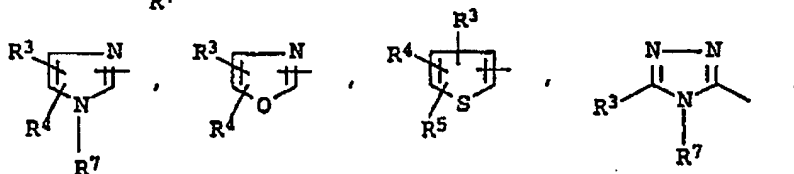
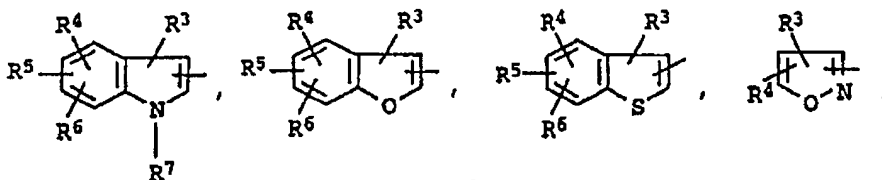
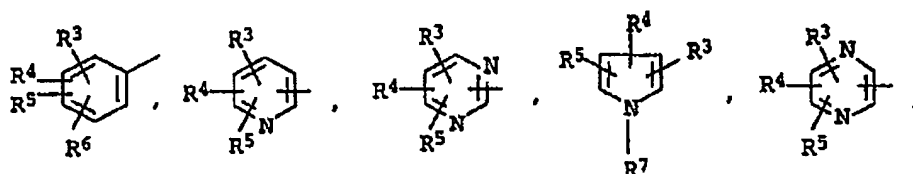
Halogen bedeutet F, Cl, Br oder I.

Halogenalkyl kann ein oder mehrere, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Halogenatome umfassen, die sich an einem oder mehreren C-Atomen befinden können, vorzugsweise in α- oder ω-Position. Besonders bevorzugt sind CF₃, CHF₂, CF₂Cl oder CH₂F.

Acyl steht vorzugsweise für HCO oder C₁-C₆-Alkyl-CO, insbesondere Acetyl.

Wenn Ar¹ substituiert ist, kann sich der Substituent auch an dem Stickstoffheteroatom befinden.

Vorzugsweise steht Ar¹ für



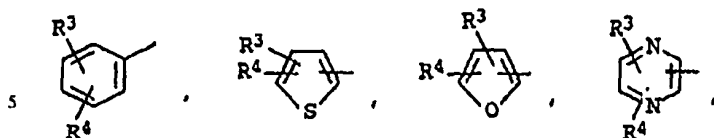
worin

R³ bis R⁶ für H oder die oben genannten Substituenten des Restes Ar¹ stehen,

R⁷ für H, C₁-C₆-Alkyl oder Phenyl steht und

X für N oder CH steht. Wenn der Phenylrest substituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in m- oder p-Stellung.

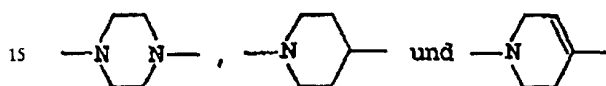
Besonders bevorzugt steht Ar¹ für



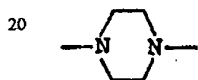
worin R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Der angegebene Phenylrest ist insbesondere bevorzugt.

Die Reste R^3 bis R^6 stehen vorzugsweise für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^2 , CN, Phenyl, das gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy oder Halogen substituiert ist, CF_3 und Halogen und insbesondere für H, C_1 - C_6 -Alkyl, OR^2 und Halogen. R^2 besitzt dabei die oben angegebenen Bedeutungen.

Der Rest B steht vorzugsweise für



und insbesondere für



Der Rest Ar^2 kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten, vorzugsweise einen oder zwei Substituenten, die sich insbesondere in m-Stellung und/oder p-Stellung befinden, aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig voneinander ausgewählt unter C_1 - C_6 -Alkyl, Halogenalkyl, NO_2 , Halogen, insbesondere Chlor, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Wenn einer der Substituenten für C_1 - C_6 -Alkyl steht, ist eine verzweigte Gruppe und insbesondere Isopropyl oder t-Butyl bevorzugt.

Vorzugsweise steht Ar^2 für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar^2 für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, 1,4-Dihydropyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest, wobei ein Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazol- oder Thienylrest bevorzugt ist.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar^2 für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

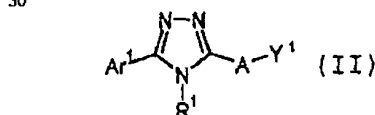
Wenn Ar^2 mit einem carbocyclischen Rest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalinrest.

Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (I) besteht darin, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

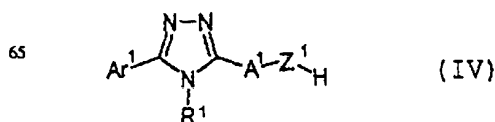


worin Y^1 für eine übliche Abgangsgruppe wie beispielsweise Hal, Alkansulfonyloxy, Arylsulfonyloxy etc. steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

HB- Ar^2 (III)

umsetzt; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

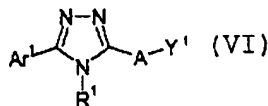


worin Z^1 für O, NR^2 , oder S und A^1 für C_1 - C_{10} -Alkylen oder eine Bindung steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V)

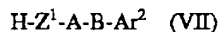


wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^2 für C_2 - C_{10} -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 3 bis 10 C-Atome aufweisen, umsetzt; oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI)



worin Y^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII)



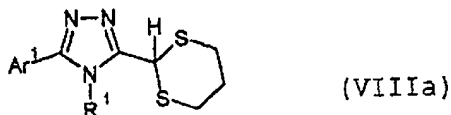
worin Z^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, umsetzt; oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



mit literaturbekannten Reagenzien, wie z. B. 1,3-Propandithiol, KCN/Wasser, TMSCN oder KCN/Morpholin wie z. B. beschrieben in

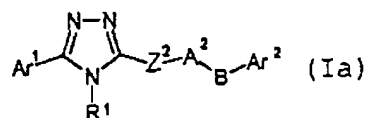
Albright Tetrahedron, 1983, 39, 3207 oder D. Seebach Synthesis 1969, 17 und 1979, 19 oder H. Stetter Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 639 oder van Niel et al. Tetrahedron 1989, 45, 7643 Martin et al. Synthesis 1979, 633 zu den Produkten (VIIIa) (exemplarisch mit 1,3-Propandithiol)



umpolt und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



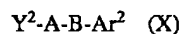
wobei Y^1 die oben angegebene Bedeutung besitzt und A^3 für C_2 - C_{10} -Alkylen steht, zu Verbindungen der Formel (Ia)



wobei Z^2 für CO, oder eine Methylengruppe steht und Z^2 und A^2 zusammen 4 bis 10 C-Atome aufweisen, kettenverlängert;

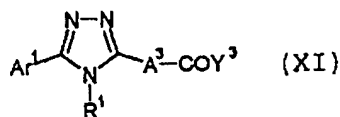
oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X

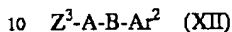


worin Y^2 für ein Phosphoran oder einen Phosphonsäureester steht, analog zu üblichen Methoden, wie zum Beispiel beschrieben in Houben Weyl "Handbuch der Organischen Chemie" 4. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, Band V/1b 5.383 ff oder Bd V/1c S. 575 ff umsetzt.

Das Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR² umfaßt besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



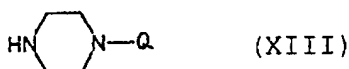
worin Y³ für OH, OC₁-C₄, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe, und A³ für C₀-C₉-Alkylen steht, mit einer Verbindung der Formel (XII)



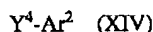
worin Z³ für OH und NH₂ steht, umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel (III) sind Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formeln (V), (VII) und (XII) und werden hergestellt, indem man

- 15 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XIII)

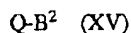


worin Q für H oder eine übliche Aminoschutzgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV)

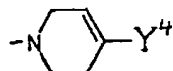


worin Y⁴ für B(OH)₂, -SnR₃, OTf steht oder die für Y¹ angegebenen Bedeutungen besitzt und R für C₁-C₄-Alkyl steht, in bekannter Weise umgesetzt; oder

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XV)

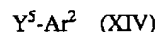


worin B² für



steht,

40 worin Q für H oder eine übliche Aminoschutzgruppe, z. B. Butyloxycarbonyl, Benzyl oder Methyl, steht und Y⁴ für eine Abgangsgruppe, z. B. OTf, SnBu₃, B(OH)₂ oder Halogen, steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV)



worin Y⁵ die für Y³ angegebene Bedeutungen besitzt, wobei eine der Gruppen Y⁴ und Y⁵ für eine metallhaltige Abgangsgruppe steht, nach bekannten Verfahren umgesetzt, wie beschrieben in S. Buchwald et al. Angew. Chem. 1995, 107, 1456 oder J.F. Hartwig et al. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7217 oder S. Buchwald J. Org. Chem. 1997, 62, 1264 und dort zitierte Literatur oder

50 J.K. Stille, Angew. Chem. 1986, 98, 504 oder J.K. Stille et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 3014, M. Pereyre et al. "Tin in Organic Synthesis", Butterworth 1987; oder

- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



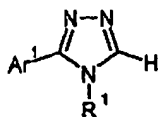
worin Q die oben angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung M-Ar², worin M für ein Metall wie z. B. Li, Mg Y⁶, und Y⁶ für Br, Cl, I steht, umgesetzt. M-Ar² kann nach literaturbekannten Methoden aus Verbindungen der Formel (XIV) erhalten werden.

60 In obigen Formeln besitzen Ar¹, A, B und Ar² die oben angegebenen Bedeutungen.

Verbindungen des Typs Ar¹-Triazol, Ar², Ar¹ sind entweder bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden wie z. B. beschrieben in S. Kubota et al. Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955 oder A.R. Katritzky, C.W. Rees(ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press, oder "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", J. Wiley & Sons Inc. NY und der dort zitierten Literatur.

65 Die Verbindungen der Formel VIII sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Verbindungen des Typs (VIII) und (XI), wobei A für C₀-Alkylen steht, können durch Metallierung der 3-Aryl-5-H-1,2,4(4H)-Triazole



5

und analog den bei T. Kauffman et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1972, 11, 846 oder von A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Pergamon Press Vol. 5, p. 753 beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und der Ausgangsmaterialien und der Zwischenprodukte kann auch analog zu den in den eingangs genannten Patentpublikationen beschriebenen Methoden erfolgen.

Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ester, wie Ethylacetat, Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol, Ketone, wie Aceton oder Methylethylketon, oder Alkohole, wie Ethanol oder Butanol.

Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natriumethylat, Natriumhydrid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Alkylmagnesium Verbindungen, oder organische Basen wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Umsetzungen erfolgen gegebenenfalls unter Verwendung eines Katalysators, wie z. B. Übergangsmetalle und deren Komplexe, z. B. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $\text{Pd}(\text{P}(\text{oTol})_3)_4$, oder eines Phasen-Transfer-Katalysators, z. B. Tetraäthylammoniumchlorid oder Tetrapropylammoniumbromid.

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der erhaltenen Verbindungen kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Keton, wie Aceton oder Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletten-sprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiernmitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.

BEISPIEL 1

3-{3-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propylmercapto}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

A. Herstellung der Ausgangsverbindungen

1. 2-t-Butyl-4-(4-(3-chlorpropyl)-piperazin-1-yl)-6-trifluormethyl-pyrimidin und 2,2-dimethylpropanimidamid wurden in bekannter Weise mit Trifluoressigsäure-ethylester zu 2-(2,2-Dimethylethyl)-4-hydroxy-6-trifluormethyl-pyrimidin umgesetzt. Heterocyclic Compounds (John Wiley & Sons, 1994, Vol. 52, D.J. Brown (Hrsg.).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ Fp. 187–188°C.

2. Nach Chlorierung mit Thionylchlorid wurde das Rohprodukt mit einem Überschuß an wasserfreiem Piperazin behandelt, wobei 2-t-Butyl-4-piperazin-1-yl-6-trifluormethylpyrimidin erhalten wurde.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4$ Fp. 78–80°C.

3. Nach Alkylierung der erhaltenen Verbindung in Tetrahydrofuran mit 1-Brom-3-chlorpropan wurde 2-t-Butyl-4-[4-(2-chlorpropyl)-piperazin-1-yl]-6-trifluormethyl-pyrimidin erhalten.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_4$ Fp. 83–84°C.

B. Herstellung der Endprodukte

576 mg (3 mmol) 4-Mercapto-3-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol (hergestellt nach der Methode von S. Kubota u. M. Uda, Chem. Pharm. Bull. (1975), 23, 955-966 durch Umsetzung von Benzoylchlorid mit N-Methylthiosemicarbazid und nachfolgender Cyclisierung) und 1,1 g (3 mmol) der vorstehend unter A.3 beschriebenen Chlorpropylverbindung wurden in 10 ml trockenem DMF zusammen mit 7,2 mg (3 mmol) Lithiumhydroxid 6 h unter Rühren auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Wasser versetzt und 3 × mit t-Butylmethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt. Die erhaltene reine Substanz (920 mg = 59%) wurde anschließend mit etherischer Salzsäure in ihr Hydrochlorid umgewandelt.

$C_{25}H_{33}ClF_3N_7S$ (556) Fp. 191-193°C

In analoger Weise wurden die folgenden in tabellarischer Form aufgeführten Substanzen der allgemeinen Formel (I) erhalten.

Bsp	Ar ¹	R ¹	A	B	Ar ²	Analytik
1	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 191-193°C
2	2,4-Dimethoxyphenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 154-157°C
3	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fp: 91-93°C 1H-NMR (DMSO-d ₆ ; δ, ppm) 1.9 (q, 2H); 2.45 (m, 6H); 3.25 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.75 (m, 4H); 7.25 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.8 (m, 2H); 8.6 (s, 1H).
4	4-CN-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 82°C
5	Phenyl	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinyl		1H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 2.55 (t, 4H); 3.18 (s, 2H); 3.2 (t, 4H); 4.0 (s, 2H); 5.1 (s, 1H); 5.2 (s, 1H); 5.85 (t, 1H); 6.7 (m, 2H); 6.8 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H);

5

10

15

20

25

30

35

40

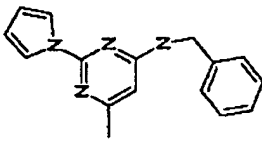
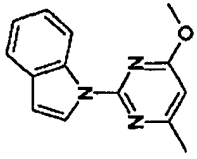
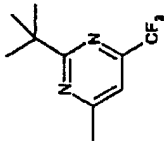
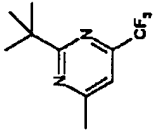
45

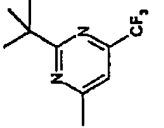
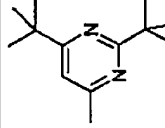
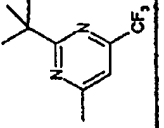
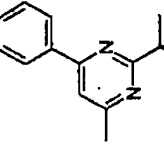
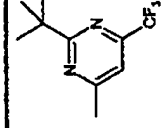
50

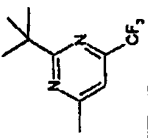
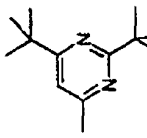
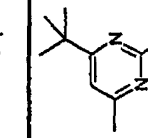
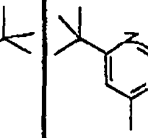
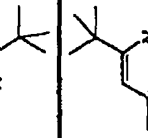
55

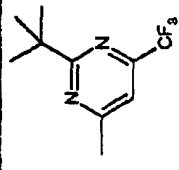
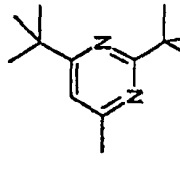
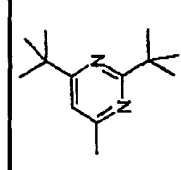
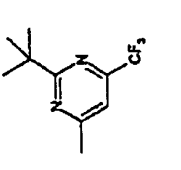
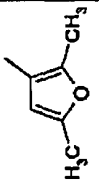
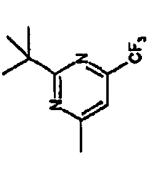
60

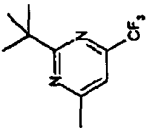
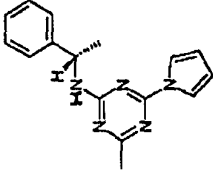
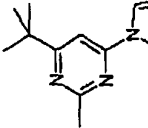
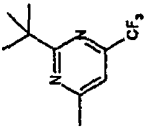
65

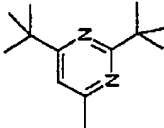
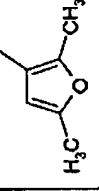
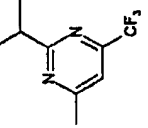
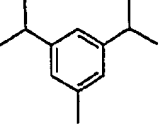
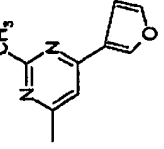
6	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 2.1 (m, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.8 (m, 7H); 4.5 (d, 2H); 5.0 (t, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.2 (m, 2H); 7.3-7.4 (m, 5H); 7.5 (m, 3H); 7.6-7.7 (m, 4H).
7	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 2.1 (m, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 4H); 4.1 (s, 3H); 5.7 (s, 1H); 6.6 (d, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 8.2 (d, 1H); 8.7 (d, 1H).
8	2-Iod-Phenyl	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 2.6 (m, 4H); 3.1 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 6H); 4.9 (s, 1H); 5.1 (s, 1H); 6.6 (s, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.6 (t, 1H); 8.0 (d, 1H).
9	4-Me-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.6 (d, 2H).

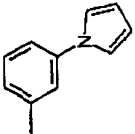
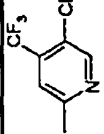
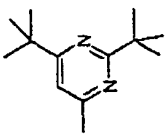

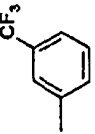
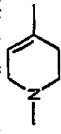
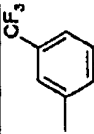
10	3-I-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (m, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.0ss, 1H);.
11	2-Methoxy-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fumarat Fp: 77-80°C
12	2-Methoxy-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fumarat Fp: 87-90°C
13	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.4 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.6 (mbr, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (mbr, 4H); 6.7 (s, 1H); 7.1 (d, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H); 8.0 (m, 2H);
14	4-tert. Butyl-phenyl	3-Methoxy-prop-1-y-l	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp.:102°C

15	4-tert. Butyl-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 155°C
16	2-I-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ , ppm) 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.1 (q, 2H); 2.6 (m, 6H); 3.4 (m, 5H); 3.7 (m, 4H); 6.3 (s, 1H); 7.2 (t, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.5 (t, 1H); 7.9 (d, 1H).
17	4-Methyl-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 156-160°C
18	4-Biphenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fp: 164-165°C
19	3-I-Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid Fp: 164-167°C

20	Phenyl	Me	-O-(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.6-2.8 (m, 6H); 3.5 (s, 3H); 3.8 (mbr, 4H); 4.6 (t, 2H); 6.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.8 (m, 2H);
21	Phenyl	Me	-CH=CH-CH ₂ -CH ₂ -	Piperazinyl		Fp: 156-161°C ¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (m, 8H); 3.7 (m, 7H); 6.2 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 7.0 (td, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H);
22	Phenyl	Me	-(CH ₂) ₄ -	Piperazinyl		Fp.: 144-145°C
23	Phenyl	Me	-(CH ₂) ₄ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 1.7 (m, 2H); 1.9 (q, 2H); 2.4 (t, 2H); 2.5 (t, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.75 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H);
24		Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fp.: 190-192°C

25	Pyrazinyl-phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Hydrochlorid FP.: 164°C
26	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.5 (d, 3H); 2.0 (m, 2H); 2.4-2.6 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (m, 7H); 5.0-5.2 (m, 2H); 5.8 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 7.2-7.4 (m, 8H); 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H);
27	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.9 (t, 4H); 6.3 (m, 2H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.6 (m, 2H);
28	3-Thienyl-	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 2.0 (q, 2H); 2.5 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.75 (m, 4H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.8 (m, 1H);

29	3-Thienyl-	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)- CH ₂ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃ ; δ, ppm) 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (m, 4H); 3.1 (s, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.7 (m, 6H); 4.9 (s, 1H); 5.1 (s, 1H); 6.3 (s, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.75 (m, 1H);
30		Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)- CH ₂ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.2 (s, 6H); 2.2 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (m, 4H); 2.9 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (br, 5H); 3.7 (m, 4H); 3.9 (s, 3H); 5.0 (s, 1H); 5.15 (s, 1H); 6.0 (s, 1H); 6.5 (s, 1H);
31	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		Fumarat Fp.: 146°C
32	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) Fumarat 2.0 (m, 2H); 2.3 (s, 3H); 2.7 (m, 4H); 2.8 (m, 2H); 3.2 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 6.7 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.9 (m, 1H);

33	Phenyl	Me	-S-CH ₂ -C(=CH ₂)-CH ₂ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 2.5 (m, 4H); 3.1 (s, 2H); 3.3 (m, 4H); 3.7 (s, 2H); 4.0 (s, 2H); 5.1 (s, 1H); 5.2 (s, 1H); 6.3 (m, 2H); 6.7-6.9 (m, 3H); 7.1 (m, 2H); 7.4-7.7 (m, 6H).
34	4-Me-phenyl	cProp	-S(CH ₂) ₃ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 (m, 4H); 2.0 (q, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.5 (m, 6H); 2.8 (m, 1H); 3.4 (t, 2H); 3.7 (mbr, 4H); 6.6 (s, 1H); 6.7 (s, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.6 (m, 2H).
37	Phenyl	nProp	CONH-(CH ₂) ₄ -	Piperazinyl		¹ H-NMR (CDCl ₃) 1.0 (t, 3H); 1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 1.6-1.8 (m, 6H); 2.6 (m, 2H); 2.7 (m, 6H); 3.6 (t, 2H); 3.8 (m, 4H); 6.3 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).
35	Phenyl	iProp	-S(CH ₂) ₃ -			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) 1.5-2.0 (m, 13H); 2.5 (m, 4H); 2.7 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.9 (m, 1H); 7.5-7.7 (m, 9H).
36	Phenyl	Me	-S(CH ₂) ₃ -			¹ H-NMR (CDCl ₃) 2.0 (q, 2H); 2.5-2.7 (m, 6H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (t, 2H); 3.7 (s, 3H); 6.1 (m, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.4-7.7 (m, 6H).

Die Verbindungen der Beispiele 20-23 wurden dabei in folgender Weise erhalten.

BEISPIEL 20

3-{3-(4-(2-t-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl)propoxy}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

855 mg (3 mmol) 3-Iod-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol (hergestellt durch Iodierung von 4-Methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol analog Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim (1975), 616-619, wurden mit 1,04 g (3 mmol) 2-t-Butyl-4-[4-(3-hydroxypropyl)-piperazin-1-yl]-6-trifluormethyl-pyrimidin (hergestellt analog Beispiel 1, A.3 durch Umsetzung des nach Beispiel 1, A.2 erhaltenen Produkts mit 3-chlor-propanol) und Natriumhydrid in DMF 6 h bei 60°C gerührt. Zur

Aufarbeitung wurde mit Eiswasser versetzt und mehrfach mit Methyl-t-butylether extrahiert. Der nach Trocknung mit Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol). Ausbeute 140 mg (9% d. Th.) Öl

$C_{25}H_{32}F_3N_7O$ (503)

1H -NMR ($CDCl_3$)

1.3 (s, 9H); 2.1 (m, 2H); 2.6–2.8 (m, 6H); 3.5 (s, 3H); 3.8 (mbr, 4H); 4.6 (t, 2H); 6.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.8 (m, 2H).

BEISPIEL 21

3-[4-[4-(2,6-Di-t-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-but-1-enyl]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

a. 3-Formyl-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

18,5 g (116 mmol) 4-Methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol wurden in 235 ml absolutem THF gelöst, auf $-70^\circ C$ abgekühlt und 85 ml (139 mmol) einer 15%-igen Butyllithiumlösung in Hexan wurden im Verlauf von 15 min bei dieser Temperatur zugetropft. Nach 45 min gab man innerhalb 5 min 72 ml (1,16 mmol) Arneisensäuremethylester zu, wobei die Temperatur auf $-50^\circ C$ anstieg. Anschließend wurde noch 2 h bei -50 bis $-70^\circ C$ und 30 min bei $-25^\circ C$ gerührt, sodann mit festem Ammoniumchlorid versetzt, dann Eiswasser zugefügt und 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 22,8 g Rückstand, der mittels Flashchromatographie gereinigt wurde (Kieselgel, Essigsäureethylester-Methanol). Ausbeute: 10,9 g (46% d. Th.)

$C_{10}H_9N_3O$ (187)

a) 1H -NMR ($CDCl_3$)

3.9 (s, 3H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 10.2 (s, 1H).

b. 3-(4-(2,6-Di-t-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-propyl-triphenylphosphoniumchlorid

3,52 g (10 mmol) 1-chlor-3-[4-(2,6-di-t-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan – hergestellt analog Beispiel 1, A.3 – wurden mit 1,8 g Natriumiodid (12 mmol) und 3,41 g (13 mmol) Triphenylphosphin in 75 ml Aceton gelöst und 24 h zum Sieden unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Methylenchlorid mit 3,5% Methanol) gereinigt. Ausbeute: 6,25 g (88% d. Th.)

$C_{37}H_{48}IN_4P$ (706).

b) 1H -NMR ($CDCl_3$)

1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 1.9 (m, 2H); 2.4 (m, 4H); 2.7 (m, 2H); 3.6 (m, 4H); 3.9 (mbr, 2H); 6.3 (s, 1H); 7.6–7.9 (m, 15H).

c. 5,88 (8,3 mmol) des vorstehend unter b. hergestellten Phosphoniumsalzes wurden in 15 ml Ethylenglykoldimethylether gelöst, auf $0^\circ C$ abgekühlt, 280 mg (9,2 mmol) Natriumhydrid zugesetzt und nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur, 1,56 g des vorstehend unter a. beschriebenen Aldehyds in 10 ml Ethylenglykoldimethylether gelöst, bei $0^\circ C$ zuge-
tropft.

Nach 1,5 h Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 h bei $40^\circ C$ wurde mit Toluol und Wasser aufgearbeitet, vom unlöslichen wurde abfiltriert. Aus der Toluolphase wurden nach Trocknen und Eindampfen 2,6 g Öl erhalten. Ausbeute: roh 65% d. Th.

Zur Reinigung wurde das Produkt chromatographiert (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol).

$C_{29}H_{41}N_7$ (487).

c) 1H -NMR ($CDCl_3$)

1.3 (s, 9H); 1.4 (s, 9H); 2.6 (m, 8H); 3.7 (m, 7H); 6.2 (s, 1H); 6.4 (d, 1H); 7.0 (td, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

BEISPIEL 22

3-[4-[4-(2,6-Di-t-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol

a. 2-(4-Methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol-3-yl)-1,3-dithian

6,12 g (32,6 mmol) des nach Beispiel 21 a. hergestellten Aldehyds wurden in 16 ml Chloroform gelöst, sodann bei $0^\circ C$ 16 ml Essigsäure, 3,28 ml (32,6 mmol) 1,3-Dimercaptopropan und 160 μ l Bortrifluorid-Etherat zugegeben. Nach 2,5 h Erhitzen unter Rückfluß wurden nach und nach weitere 2,4 ml Dimercaptopropan und Bortrifluorid-Etherat zuge-
setzt und weitere 6 h erhitzt, bis vollständiger Umsatz des Aldehyds erreicht war.

Nach dem Abkühlen auf $0^\circ C$ wurde mit 10%-iger Natronlauge auf pH 9–10 eingestellt, 1 h bei $0^\circ C$ gerührt, sodann 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Aus der getrockneten und eingedampften Lösungsmittelphase wurden 13,2 g eines gel-
ben Öls erhalten, die säulenchromatographisch gereinigt wurden (Kieselgel, Essigsäureethylester). Ausbeute: 4,3 g (48% d. Th.), farbloser Feststoff.

$C_{13}H_{15}N_3S_2$ (277).

a) 1H -NMR ($CDCl_3$)

2.1 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.7 (s, 3H); 5.3 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

b. 831 mg (3 mmol) des vorstehend beschriebenen Dithians wurden in 7,5 ml trockenem THF gelöst und bei $-70^\circ C$ mit 2,2 ml (3,6 mmol) einer 15%-igen Lösung von Butyllithium in n-Hexan behandelt. Nach 60 min Rühren bei $-70^\circ C$ bis $-50^\circ C$ wurden 1,06 g (3 mmol) 1-Chlor-3-[4-(2,6-di-t-butyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propan – hergestellt analog Beispiel 1, A.3 – gelöst in 5 ml THF zugetropft. Man erwärmte nun langsam auf Raumtemperatur und heizte noch 60 min auf $30-50^\circ C$ auf, um vollständigen Umsatz zu erzielen. Zur Aufarbeitung wurde dem erkalteten Ansatz festes Ammoniumchlorid zugefügt, der Ansatz sodann auf Eis/Wasser gegeben und mehrfach mit Methylenchlorid und Methyl-t-butylether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen hinterblieben 1,74 g (98% d. Th.) des substituierten Dithians, das anschließend mit Raney-Nickel und Wasserstoff bei $40^\circ C$ im Verlauf von 12 h in Tetrahydrofuran hydriert wurde. Nach dem Abtrennen des Katalysators wurde der Rückstand chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid-Methanol). Ausbeute: 700 mg (49% d. Th.). Farblose Festsubstanz, Fp. $144-145^\circ C$.

$C_{29}H_{43}N_7$ (489).

BEISPIEL 23

3-{4-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-4-methyl-5-phenyl-1,2,4-(4H)-triazol-Hydrochlorid

Die Verbindung wurde analog Beispiel 22 unter Verwendung der Chlorverbindung aus Beispiel 1, A.3 dargestellt.

$C_{29}H_{34}F_3N_7$ (502).

1H -NMR ($CDCl_3$)

1.3 (s, 9H); 1.7 (m, 2H); 1.9 (q, 2H); 2.4 (t, 2H); 2.5 (t, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.75 (m, 4H); 6.6 (s, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.6 (m, 2H).

BEISPIEL 24

3-{3-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propylmercapto}-5-(2,5-dimethylfuran-3-yl)-4-methyltriazol-Hydrochlorid

Durch Umsetzung von 2,5-Dimethylfuran-3-carbonsäurechlorid mit N-Methylthiosemicarbazid und anschließender Cyclisierung nach der Methode von Kubota und Uda, Chem. Pharm. Bull. (1975), 23, 955-966, wurde 2,5-Dimethylfuran-3-yl-3-mercapto-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol erhalten.

$C_9H_{11}N_3OS$ (209).

1H -NMR ($CDCl_3$)

2.2 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 3.5 (s, 3H); 6.5 (1H).

Durch Umsetzung analog Beispiel 1B wurde die oben genannte Verbindung erhalten. Fp. $190-192^\circ C$

$C_{25}H_{34}F_3N_7OS \cdot HCl$ (574)

BEISPIEL 25

3-{3-(4-2-t-Butyl-6-trifluormethyl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-propylmercapto}-5-(pyrazin-2-yl)-4-methyltriazol-Hydrochlorid

Durch Umsetzung von Pyrazin-2-carbonsäurechlorid analog der Methode von Kubota und Uda in Beispiel 24 wurde 3-Mercapto-4-methyl-5-pyrazin-2-yl-1,2,4-(4H)-triazol erhalten.

Die oben genannte Verbindung wurde ebenfalls analog Beispiel 1B hergestellt. Fp. $164-169^\circ C$.

$C_{23}H_{31}F_3N_9$ (522).

Beispiele für galenische Applikationsformen

60

A) Tabletten

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg Substanz des Beispiels 1

120 mg Maisstärke

13,5 mg Gelatine

45 mg Milchsücker

2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)

6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister)

B) Dragees

20 mg Substanz des Beispiels 4

5

60 mg Kernmasse

70 mg Verzuckerungsmasse.

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60 : 40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus

5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

10

Biologische Untersuchungen – Rezeptorbindungsstudien

1) D₃-Bindungstest

15

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

Zellpräparation

20

Die D₃ exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10% fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen /ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

25

Bindungstests

30

Für den D₃-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 10 µM Quinolinol, 0,1% Ascorbinsäure und 0,1% BSA) in einer Konzentration von ca. 10⁶ Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM ¹²⁵Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁶M Spiperon bestimmt.

Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

35

Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

40

2) D₂-Bindungstest

Zellkultur

HEK-293 Zellen mit stabil exprimierten humanen Dopamin-D_{2A}-Rezeptoren wurden in RPMI 1640 mit Glutamax 45 ITM und 25 mM HEPES mit 10% fötalem Kälberserumalbumin kultiviert. Alle Medien enthielten 100 Einheiten pro ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin. Die Zellen wurden in feuchter Atmosphäre mit 5% CO₂ bei 37°C gehalten.

Die Zellpräparation für Bindungsstudien erfolgte durch Trypsinisierung (0,05% Trypsinlösung) für 3–5 Minuten bei Raumtemperatur. Danach wurden die Zellen bei 250 g 10 Minuten zentrifugiert und 30 Minuten bei 4°C mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, 10% Glycerol, pH 7,4) behandelt. Nach Zentrifugation bei 250 g für 10 Minuten wurde der Rückstand bei -20°C bis zum Gebrauch aufbewahrt.

50

Rezeptorbindungstests

1) Dopamin-D₂-Rezeptor "low affinity state" mit ¹²⁵I-Spiperon (81 TBq/mmol, Du Pont de Nemours, Dreieich)

55

Die Ansätze (1 ml) setzten sich zusammen aus 1 × 10⁵ Zellen in Inkubationspuffer (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl₂ und 2 mM CaCl₂, pH 7,4 mit HCl) und 0,1 nM ¹²⁵I-Spiperon (totale Bindung) oder zusätzlich 1 µM Haloperidol (unspezifische Bindung) oder Prüfsubstanz.

Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

60

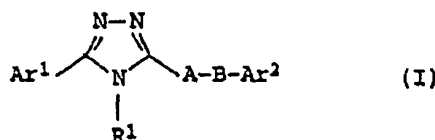
Die Auswertung erfolgte wie unter a).

Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC₅₀-Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

65

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten am D₃-Rezeptor und hohe Selektivitäten gegenüber dem D₃-Rezeptor.

1. Triazolverbindungen der Formel I



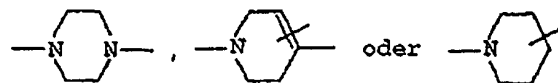
15

worin

Ar¹ für Phenyl, Naphthyl oder einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, steht, wobei Ar¹ gegebenenfalls 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl, Halogen oder Phenyl substituiert ist, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Halogen, CN, COOR², NR²R², NO₂, SO₂R², SO₂NR²R², Phenyl, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, NR²R², CN, CF₃, CHF₂, oder Halogen substituiert ist, Pyridyl und Pyrazinyl, und wobei der erwähnte heterocyclische, aromatische Ring gegebenenfalls mit einem Phenylring kondensiert sein kann;

A für geradkettiges oder verzweigtes C₄-C₁₀-Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes C₃-C₁₀-Alkylen steht, das wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR², CONR², COO, CO, einer Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



Ar² für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Triazinyl steht, wobei Ar² gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR², C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Halogen, CN, NO₂, SO₂R², NR²R², SO₂NR²R², einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, OC₁-C₆-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar² gegebenenfalls mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

R¹ für H, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, steht;

die Reste R², die gleich oder verschieden sein können, für H oder C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₆-Alkyl oder Phenyl substituiert ist, stehen;

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin A für C₄-C₁₀-Alkylen oder C₃-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin Ar¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, Thienyl, Furanyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Triazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridinyl, Fyrazinyl, Pyrimidinyl, Benzthiophenyl, Indolyl oder Benzofuranyl steht, wobei Ar¹, wie in Anspruch 1 angegeben, substituiert oder kondensiert sein kann.

4. Verbindungen nach Anspruch 3 der Formel I, worin Ar¹ für Phenyl, Thienyl oder Furanyl steht und, wie in Anspruch 1 angegeben, substituiert sein kann.

5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin Ar¹ unsubstituiert ist oder 1, 2, 3 oder 4 Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter CN, C₁-C₆-Alkyl, OH, OC₁-C₆-Alkyl, Phenyl und Halogen.

6. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin R¹ für H, C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl steht.

7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche der Formel I, worin Ar² für Phenyl, Pyridinyl oder Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkinyl, Halogen, CN, Halogenalkyl, OAlkyl, NO₂, Phenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thienyl, Indolyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

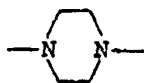
8. Verbindungen nach Anspruch 7 der Formel I, worin der oder die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, NO₂, und Halogenalkyl, insbesondere CF₃, CHF₂ und CF₂Cl.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

Ar¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl, CN, Phenyl oder Halogen substituiert ist;

A die in Anspruch 2 angegebenen Bedeutungen besitzt;

B für



steht, und

Ar² für Pyrimidinyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkyl, Halogen-C₁-C₆-alkoxy, Pyrrolyl oder Indolyl.

10. Verbindungen nach Anspruch 9 der Formel I, worin

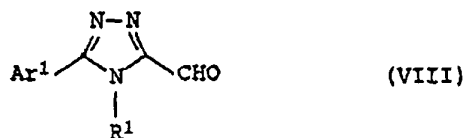
Ar¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch C₁-C₆-Alkyl, OC₁-C₆-Alkyl oder Halogen und

A für -S(CH₂)₃₋₁₀- steht.

11. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

12. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

13. Verbindungen der Formel VIII



worin Ar¹ und R¹ für die in einem der Ansprüche 1, 3 bis 6 und 9 angegebenen Bedeutungen steht.

